

ep-254670

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER

88-023280/04

SECONDARY ACCESSION

C88-010291

TITLE

New 11-isopropenyl-phenyl-4,9-oestradiene
derivs. - useful as anti-progestational and
anti-glucocorticoid agents

DERWENT CLASSES

B01

PATENT ASSIGNEE

(SCHD) SCHERING AG

INVENTORS

NIFF G, OTTO E, WICHERT R, BEIER S, ECKARD O,
ELGER W, GUNTER N, HENDERSON D, WIECHERT R

PRIORITY

86.07.25 86DE-3625315

NUMBERS

23 patent(s) 26 country(s)

PUBLICATION DETAILS

EP-254670 A 88.01.27 * (8804) G 12p

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL
SE

DE3625315 A 88.01.28 (8805)

AU8776218 A 88.01.28 (8812)

JP63035594 A 88.02.16 (8812)

HUT044272 T 88.02.29 (8813)

NO8703117 A 88.02.22 (8813)

DK8703871 A 88.01.26 (8816)

FI8703001 A 88.01.26 (8818)

ZA8705518 A 88.01.29 (8818)

NO8800742 A 88.05.09 (8824)

PT--85385 A 88.07.29 (8835)

US4814327 A 89.03.21 (8914) 8p

DD-263532 A 89.01.04 (8923)

CN8705307 A 88.05.11 (8925)

EP-254670 B 89.11.15 (8946) G

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL
SE

DE3760995 G 89.12.21 (9001)

ES2014034 B 90.06.16 (9029)

FI9103387 A 91.07.12 (9139)

CA1289944 C 91.10.01 (9146)

IL--83301 A 91.09.16 (9205)

US5089488 A 92.02.18 (9210)

CN1026324 C 94.10.26 (9542)

C07J-001/00

JP96022871 B2 96.03.06 (9614) 11p

C07J-001/00

Based on JP63035594

CITATIONS

FR2377418; WO8303039

W0 8303039

APPLICATION DETAILS

87EP-730078 87.07.13

86DE-3625315 86.07.25

87JP-180200 87.07.21

87ZA-005518 87.07.27

87US-077359 87.07.27

90US-596616 90.10.11

87CN-105307 87.07.23

87JP-180200 87.07.21

MAIN INT'L CLASS.

SECONDARY INT'L. CLASS.

C07J-001/00

A61K-031/56 A61K-031/565 C07C-041/00

C07J-041/00 C07J-051/00 C07J-053/00

C07J-075/00

ABSTRACT

EP-254670 A


11beta-(4-Isopropenylphenyl)-4,9- oestradiene
derivs. of formula (I) are new: X = O or NOH;
R1 = H or Me; R2 = H or 1-10C acyl; R3 = H,
CH2CN, (CH2)_nCH2Z, CH=CH(CH2)_mZ or C=CY; n =
0-5; m = 1-4; Z = H or OR4; R4 = H, 1-4C
alkyl or 1-4C alkanoyl; Y = H, Cl, F, I, Br,
1-4C alkyl, 1-4C hydroxyalkyl,
(1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl or
(1-4C)acyloxy(1-4C)alkyl.

USE - (I) are (a) antiprogestational
agents (progesterone antagonists) useful for
inducing abortion, as post-coital
contraceptives, for correcting hormonal
imbalance and for inducing menstruation or
labour, and (b) antiglucocorticoid agents
useful for treating glaucoma, Cushing's
syndrome, obesity, arteriosclerosis,
hypertension, osteoporosis, diabetes and
insomnia. (0/0)




EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG


 Anmeldenummer: 87730078.0



 Int. Cl.⁴: C 07 J 1/00
 A 61 K 31/565, C 07 J 41/00



 Anmeldetag: 13.07.87


 Priorität: 25.07.86 DE 3625315


 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 27.01.88 Patentblatt 88/04


 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE


 Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin
 und Bergkamen
 Möllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
 D-1000 Berlin 65 (DE)


 Erfinder: Eckard, Ottow, Dr.
 Sonnenallee 124
 D-1000 Berlin 44 (DE)

Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.
 Petzower Strasse 8a
 D-1000 Berlin 39 (DE)


Günter, Neef, Dr.
 Darmstädter Strasse 9
 D-1000 Berlin 15 (DE)

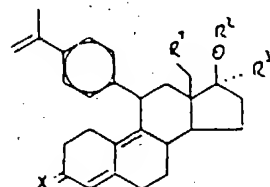
Beier, Sybille, Dr.
 Uhlandstrasse 121
 D-1000 Berlin 31 (DE)

Eigner, Walter, Dr.
 Schorlmer Allee 12B
 D-1000 Berlin 33 (DE)

Henderson, David, Dr.
 Jehnstrasse 17
 D-1000 Berlin 28 (DE)


 11beta-(4-Isopropenylphenyl)-estra-4,9-diene, deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.


 Es werden neue 11beta-(4-Isopropenylphenyl)-estra-4,9-die-
 ne der allgemeinen Formel I



(I)

und m = 1 bis 4, wobei Z ein Wasserstoffatom oder die
 OR⁴-Gruppe mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms,
 einer Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoff-
 atomen und Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod- oder
 Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Aco-
 xyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl-
 bzw. Acylrest bedeutet, stehen. Die Verbindungen besitzen
 antigestagene Wirksamkeit.

beschrieben, worin

X für ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyiminogruppierung
 N=OH

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R² für ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest mit 1 bis 10
 Kohlenstoffatomen,

R³ für ein Wasserstoffatom, die Cyanmethylgruppe,
 -(CH₂)_n-CH₂Z, -CH=CH-(CH₂)_mZ oder -C≡C-Y mit n = 0 bis 5

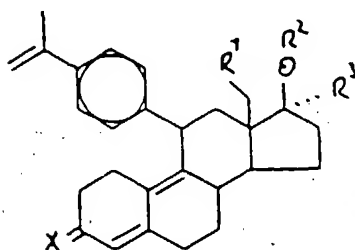
Beschreibung

11 β -(4-ISOPROPENYLPHENYL)-ESTRA-4,9-DIENE, DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-4,9-estradiene, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate.

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-4,9-estradiene und deren antiglucocorticoide Wirkung sind aus dem US-Patent 4.540.686 bekannt. Die neuen 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-4,9-estradiene zeigen starke antigestagene Wirksamkeit.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die allgemeine Formel I charakterisiert



(I)

worin

X für ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyiminogruppierung N~OH,

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R² für ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen,

R³ für ein Wasserstoffatom, die Cyanmethylgruppe, $-(CH_2)_n-CH_2Z$, $-CH=CH-(CH_2)_mZ$ oder $-C\equiv C-Y$ mit $n = 0$ bis 5 und $m = 1$ bis 4, wobei Z ein Wasserstoffatom oder die OR⁴-Gruppe mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest bedeutet, stehen.

Die in R⁴ und Y enthaltenen Alkyl-, Alkanoyl- und Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome haben, wobei die Methyl Ethyl-, Propyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Methoxy- und Ethoxygruppen bevorzugt sind.

Steht R² für einen Acylrest, so ist die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Benzoylgruppe bevorzugt.

Von den allgemeinen Alkenylresten sind die Propenyl- und Butenylgruppe, die in der E- oder Z-Konfiguration vorliegen können, bevorzugt, d.h. wenn R³ für $-CH=CH-(CH_2)_mZ$ steht, dann soll m bevorzugt 1 oder 2 bedeuten

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind:

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-17-(prop-1-ynyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-17-(prop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-17-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-17-(4-hydroxybut-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-17-(prop-1-ynyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-17-(prop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-17-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-17-(4-hydroxybut-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-17-(3-hydroxypropyl)-4,9-estradien-3-on

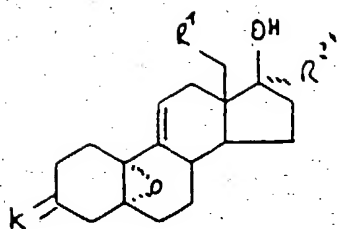
11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-17-(3-hydroxypropyl)-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-17-methoxymethyl-4,9-estradien-3-on

11 β -(4-Isopropenylphenyl)-17 β -hydroxy-17-cyanomethyl-4,9-estradien-3-on

Die neuen 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-4,9-estradiene der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß nach dem Verfahren gemäß Anspruch 3 hergestellt.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II geht aus von den Epoxiden der allgemeinen Formel III,

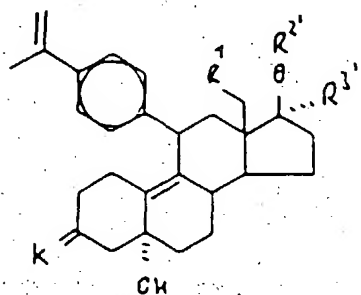


(III)

(Deutsche Offenlegungsschrift DE 33 47 126 A 1) worin R^1 und K die oben angegebene Bedeutung haben, wobei K insbesondere eine Form des Ketals, Thioketals, des Oxims oder des Methyloxims darstellt, und $R^{3'}$ ein Wasserstoffatom oder $-C \equiv C-(CH_2)_m-OH$ mit $m = 1$ bis 4 und U in der Bedeutung einer säurelabilen Hydroxyschutzgruppe darstellt.

Die Einführung des 11β -(4-Isopropenylphenyl)-restes unter Ausbildung des Δ^9 , 10 - 5α -Hydroxy-Strukturelements erfolgt in Analogie zu den in den europäischen Patentanmeldungen Publikations-Nr. 57.115 und 110.434 angegebenen Verfahren durch $Cu(I)$ -katalysierte Grignard-Reaktion mit den entsprechenden Arylmagnesiumhalogenid (Tetrahedron Letters 1979, 2051) oder durch Umsetzung des entsprechenden Homo- oder Heterocuprats des Typs $Ar_2 CuLi$ bzw. $Ar_2 Cu(CN)Li$ (J. Amer. Chem. Soc. 103, (1981) 7672).

Die - gegebenenfalls nach Umwandlung des C-17-Substituenten $R^{3'}$ in das C-17-Substitutionsmuster der letztlich gewünschten Bedeutung von R^2 und R^3 im Endprodukt der allgemeinen Formel I - erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II)

worin R^1 und K die oben angegebene Bedeutung haben, $R^{2'}$ und $R^{3'}$ die gleiche Bedeutung haben wie R^2 und R^3 , wobei vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt sind, werden anschließend zur selektiven Wasserabspaltung unter Ausbildung der $4(5)$ -Doppelbindung und zur gleichzeitigen Entfernung vorhandener Schutzgruppen mit Säure oder einem sauren Ionenaustauscher behandelt. Die saure Behandlung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die Verbindung der Formel II in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie wäbrigem Methanol, Ethanol oder Aceton, löst und auf die Lösung katalytische Mengen Mineral- oder Sulfonsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder eine organische Säure, wie Essigsäure, so lange einwirken läßt, bis Wasser abgespalten ist und Schutzgruppen entfernt sind. Die Umsetzung, die bei Temperaturen von $0^\circ C$ bis $100^\circ C$ abläuft, kann auch mit einem sauren Ionenaustauscher vorgenommen werden. Der Verlauf der Umsetzung kann mit analytischen Methoden, beispielsweise durch Dünnschichtchromatographie entnommener Proben, verfolgt werden.

Die in den allgemeinen Formeln II und III von K und $R^{3'}$ bzw. von K und $R^{3'}$ umfaßten Schutzgruppen sind im sauren Milieu leicht abspaltbare Gruppen, z.B. die Ethylendioxyketal-, Ethylendithioether-, 2,2-Dimethyltrimethylendioxyketal-, Hydroxyimino-, Methoxyimino-, Tetrahydropyranyl-, Methoxymethyl oder Methoxyethylgruppe.

Die Substitution des $R^{3'}$ -Wasserstoffatoms durch die anderen für $R^{3'}$ angegebenen Reste erfolgt nach den üblichen Verfahren des C-17-Seitenkettenaufbaus durch nucleophile Addition an das durch Oppenauer-Oxidation der C-17-Hydroxyfunktion erhaltene 17-Keton und Folgereaktionen ("Terpenoids and Steroids", Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1-12).

Die nucleophile Addition von $HC \equiv CY$, in der Y Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Halogen bedeuten, erfolgt mit Hilfe einer Verbindung der allgemeinen Formel $MC \equiv CY$, in der Y die oben angegebene Bedeutung hat und M ein Alkalimetall darstellt.

Die metallorganische Verbindung wird durch Behandlung des entsprechenden Acetylens mit Base erzeugt. Dabei kann das Alkaliacetylid zum Beispiel durch Einwirkung von Butyl- oder Methylolithium in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dialkylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder Toluol auf das entsprechende Acetylen generiert werden.

Zur Herstellung der 17-Chlorethynylverbindung wird die metallorganische Chlorethynylverbindung in situ aus

1,2-Dichlorethylen und einer etherischen Alkalimetall-Lösung, wie z.B. Methyl- oder Butyllithiumlösung, gebildet und mit dem 17-Keton in Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, umgesetzt.

17-Halogenethinylverbindungen können auch durch Halogenierung des entsprechenden Ethinyl-Edukts hergestellt werden (Angew. Chem. 96, 720 (1984)).

Die Einführung von 3-Hydroxypropin bzw. -propen in 17-Stellung erfolgt durch Umsetzung des 17-Ketons mit dem Dianion des Propargylalkohols, z.B. dem in situ generierten Dikaliumsalz des Propargylalkohols, zur 17-[3-Hydroxyprop-1-ynyl]-17 β -hydroxyverbindung oder mit metallierten Derivaten des 3-Hydroxypropins, z.B. mit 1-Lithium-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-in-1-id, zur 17-(3-Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-17 β -hydroxyverbindung, die anschließend hydriert werden kann. Das gelingt zum Beispiel durch Hydrierung bei Raumtemperatur und Normaldruck in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Propanol, Tetrahydrofuran oder Essigester unter Zusatz von modifizierten Edelmetall-Katalysatoren wie Platin oder Palladium.

Die Einführung der homologen Hydroxyalkin- und Hydroxyalkengruppen erfolgt in entsprechender Weise mit Homologen des Propargylalkohols.

Die Verbindungen mit der Z-konfigurierten Doppelbindung in den Hydroxy-Alkenylseitenketten entstehen durch Hydrierung der entsprechenden acetylenischen Strukturen mit einem deaktivierten Edelmetall-Katalysator (J. Fried, J.A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 134; H.O. House: Modern Synthetic Reactions 1972, Seite 19). Als desaktivierte Edelmetall-Katalysatoren kommen beispielsweise 10% Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines Amins oder 5% Palladium auf Calciumcarbonat unter Zusatz von Blei(II)-acetat infrage. Die Hydrierung wird nach der Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen.

Die Verbindungen mit der E-konfigurierten Doppelbindung in den Alkenylseitenketten entstehen durch Reduktion der acetylenischen Strukturen in an sich bekannter Weise. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Methoden zur Umwandlung von Alkinen in trans-Olefine beschrieben, beispielsweise die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (J. Amer. Chem. Soc. 89, (1967) 4245), mit Diisobutylaluminiumhydrid und Methyllithium (J. Amer. Chem. Soc. 89, (1967) 5085) oder Chrom(II)-sulfat in Gegenwart von Wasser oder Dimethylformamid in schwach saurem Milieu (J. Amer. Chem. Soc. 86, (1964) 4358) sowie allgemein die Reduktion durch Einwirkung von Übergangsmetallverbindungen unter Wechsel der Oxidationsstufe.

Die Einführung von 3-Hydroxypropan in 17-Stellung erfolgt durch Umsetzung des 17-Ketons mit metallierten Derivaten von 3-Halogenpropanolen, wobei die Hydroxygruppe im Metallierungsschritt als Alkoholat (Tetrahedron Letters 1978, 3013) oder als geschützte Funktion vorliegt, zu der 17-(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxyverbindung bzw. zu der an der terminalen Hydroxygruppe geschützten Verbindung. Es kommen die gleichen Schutzgruppen, die oben für R^{3'} bzw. R^{3''} genannt worden sind, infrage.

Die Einführung der homologen Hydroxyalkangruppen erfolgt in entsprechender Weise mit Homologen der 3-Halogenpropanole.

Der Aufbau der 17-Cyanmethylseitenkette erfolgt in an sich bekannter Weise aus dem 17-Keton zum Beispiel über das 17-Spiroepoxid und Spaltung des Spiroepoxids mit HCN gemäß Z. Chem. 18 (1978) 259.

Freie Hydroxygruppen in 17-Stellung und in den für R^{3'} stehenden Resten können in an sich bekannter Weise verestert oder verethert werden.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Pharmaka. So verfügen sie über eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor, ohne selbst gestagene Aktivität zu besitzen. Sie sind kompetitive Antagonisten des Progesterons (Anti-Gestagene) und sind zur Auslösung von Aborten geeignet, da sie das zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft erforderliche Progesteron vom Rezeptor verdrängen. Sie sind deshalb wertvoll und interessant im Hinblick auf ihre Verwendung zur postcoitalen Fertilitätskontrolle. Sie können auch gegen hormonelle Unregelmäßigkeiten, zur Menstruationsauslösung und zur Geburtseinleitung eingesetzt werden.

Außerdem können sie für die Behandlung von hormonabhängigen Carcinomen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen auch eine antiglucocorticoide Aktivität auf und können somit auch als Arzneimittel zur Therapie corticoid-induzierter Störungen (Glaukom) sowie zur Bekämpfung von Nebenwirkungen, die bei langfristiger Behandlung mit Glucocorticoiden auftreten (Cushing-Syndrom), eingesetzt werden. Sie ermöglichen daher auch die auf eine Supersekretion der Glucocorticoide zurückzuführenden Störungen, vor allem die Adipositas, Arteriosklerose, Hypertension, Osteoporose, Diabetes sowie die Insomnie zu bekämpfen.

Es wurde auch gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I überraschenderweise nicht nur sehr gute antigestagene und antiglucocorticoide Wirkungen zeigen, sondern daß bei ihnen auch eine Trennung beider Effekte zu beobachten ist.

Zur Kennzeichnung der antigestagenen Wirkung wurde die abortive Wirkung bestimmt.

Die Versuche wurden an weiblichen Ratten im Gewicht von ca. 200 g durchgeführt. Nach erfolgter Anpaarung wurde der Schwangerschaftsbeginn durch Nachweis von Spermien in vaginalen Abstrichen gesichert. Der Tag des Spermiennachweises gilt als Tag 1 der Gravidität (= d1 p.c.).

Die Behandlung der Tiere mit der jeweils zu testenden Substanz bzw. dem Lösungsmittel erfolgte nach der Nidation der Blastocysten von d5 p.c. bis d7 p.c. An d9 p.c. wurden die Tiere getötet und die Uteri auf Implantate und Resorptionsstellen hin untersucht. Von allen Uteri wurden Fotos angefertigt. Des Fehlen von Implantaten wurde als Abort gewertet.

Die Testsubstanzen wurden in einem Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch (Verhältnis 1+9) gelöst. Das

Vehikelvolumen pro Einzeldosis betrug 0,2 ml. Die Behandlung erfolgte subcutan (s.c.).

Die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen soll durch Vergleich der biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindung 17-(3-Hydroxyprop-1(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on (A), dem in EP 82400025.1 beschriebenen 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(propin-1-yl)-4,9(10)-estradien-3-on RU 38486 (B), dem in EP 84101721.3 beschriebenen 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-propyl)-4,9(10)-estradien-3-on (C) und dem in EP 84730147.0 beschriebenen 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (D) gezeigt werden.

TABELLE

Abortivtest bei der graviden Ratte

Substanz	Dosis mg/Tier/Tag s.c.	Abortrate n-Abort-positiv/n-Gesamt
A	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
B	3,0	4/4
	1,0	2/4
	0,3	0/4
C	10,0	4/4
	3,0	4/4
	1,0	0/4
D	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4

A	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
B	3,0	4/4
	1,0	2/4
	0,3	0/4
C	10,0	4/4
	3,0	4/4
	1,0	0/4
D	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß nur die erfindungsgemäße Verbindung (A) bei einer Dosis von 0,3 mg abortiv voll wirksam ist, das heißt sie ist um den Faktor 3-10 wirksamer als die Verbindungen des Standes der Technik.

Zur Kennzeichnung der antiglucocorticoiden Wirkung wurde der Einfluß der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Tyrosin-Aminotransferase bestimmt. Das Test-System basiert auf einer Messung der Aktivität des Leberenzyme Tyrosin Aminotransferase (TAT) in Kulturen von RHC (Rat Hepatoma Cells) Zellen. Das Enzym katalysiert den ersten Schritt in der Verstoffwechselung von Tyrosin und ist sowohl in der Leber als auch in Hepatomzellen durch Glucocorticoide induzierbar. Die Aktivität ist in Rohextrakten leicht meßbar (Grañner und Tomkins, (1970) Meth. Enzymol. 15, 633). Das Enzym überführt die Aminogruppe von Tyrosin auf 2-Oxo-glutarsäure. Dabei entstehen Glutaminsäure und p-Hydroxyphenylpyruvat. In alkalischer Lösung wird aus p-Hydroxyphenylpyruvat das stabilere p-Hydroxybenzaldehyd gebildet, dessen Absorption bei 331 nm gemessen wird. Die TAT-Aktivität in RHC-Zellen zeigt eine dosisabhängige Induktion mit Cortisol (max. Akt. bei 10⁻⁶M) oder Dexamethason (max. Akt. bei 10⁻⁷M). Die Aktivität läßt sich um den Faktor 4-6 über den Basalwert stimulieren. Gleichzeitige Behandlung mit Corticoid und Antiglucocorticoid führt zu einer Abnahme der TAT-Aktivität.

Die erfindungsgemäße Verbindung (A) zeigt in diesem Test 20% der Aktivität von RU 38.486 (B), einer

Substanz, die als Standard anzusehen ist (7th Int. Congress of Endocrinology July 1-7, 1984, Quebec City, Canada; Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton).

Da die Verbindung (A) 10 mal stärker antigestagen als (B) wirksam ist, ergibt sich hiermit eine deutliche Dissoziation der antiglucocorticoiden und antigestagenen Eigenschaften.

5 Eine weitere hervorstechende Eigenschaft der erfindungsgemäßen Verbindungen ist ihre im Vergleich zu den Verbindungen des Standes der Technik hohe metabolische Stabilität.

Die Erfindung betrifft somit auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I und gegebenenfalls der üblichen Hilfs- und Trägerstoffe.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, perkutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

15 Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tween[®] oder Myrij[®], Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht-wäßrigen Trägern Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. ätherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten.

20 Eine Dosisinheit enthält etwa 1 - 100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 1 - 1000 mg pro Tag.

BEISPIEL 1

25

17-[3-Hydroxyprop-1(Z)-enyl]-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphen-yl)-4,9-estradien-3-on

Eine Lösung von 2,21 g (3,49 mmol) 17-[3-Tetrahydropyran-2-yl-oxy]-prop-1(Z)-enyl]-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol in 20 ml 70%iger wäßriger Essigsäure wird 60 Minuten bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser, neutralisiert durch Zugabe von wäßriger Ammoniak-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Durch Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 1,02 g der gewünschten Verbindung erhalten.

[α]_D²⁰ = 207° (c = 0,50; CHCl₃)

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

a) Zu einer Suspension von 0,95 g (39 mmol) Magnesium in 10 ml absolutem (abs.) Tetrahydrofuran (THF) gibt man bei 40°C eine Lösung von 7,69 g (39 mmol) 1-Brom-4-isopropenylbenzol (Chem. Ber. 55, 1922, 3406) in 40 ml abs. THF hinzu. Nach vollständiger Auflösung des Magnesiums kühlt man auf +5°C und gibt 100 mg (1 mmol) Kupferchlorid zur Reaktionslösung. Man rührt 15 Minuten nach und trocknet anschließend bei 5°C eine Lösung von 2 g (3,9 mmol) 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-prop-1-ynyl]-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol in 20 ml abs. THF hinzu. Nach erfolgter Zugabe läßt man das Reaktionsgemisch langsam über Nacht auf Raumtemperatur ansteigen, gießt es dann in ein Gemisch aus Eiswasser/wäßriger Ammoniaklösung und extrahiert mit Ethylacetat. Das so erhaltene ölige Rohprodukt wird mit Ethylacetat/Hexan an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) chromatographiert. Man erhält 2,4 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-prop-1-ynyl]-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol.

45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,47 ppm (s, 3H, H-18); 2,15 (s, 3H, CH₃-olefin.); 4,8 (s (breit), 1H, H-THP-ether); 5,05 und 5,4 (je s, je 1H, H-olefin.).

b) Eine Lösung von 2,35 g (3,73 mmol) des unter a) erhaltenen Produkts in 37 ml Ethanol wird nach Zusatz von 2,4 ml Pyridin und 235 mg Palladium/Bariumsulfat (10% Pd) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Stillstand der Wasserstoffaufnahme filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat ein. Man erhält 2,2 g 17[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1(Z)-enyl]-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol.

50 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,49 ppm (s, 3H, H-18); 2,15 (s, 3H, CH₃-olefin.); 4,8 (s (breit), 1H, H-THP-ether); 5,05 und 5,38 (je s, je 1H, H-olefin.); 5,5-5,8 (m, 2H, H-olefin. C-20 und C-21).

55 Beispiel 2

17-(4-Hydroxybut-1(Z)-enyl)-17 β -11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on

Analog der in Beispiel 1 beschriebenen sauren Spaltung werden aus 2,5 g 17-(4-Hydroxybut-1(Z)-enyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol 1,28 g der gewünschten Verbindung erhalten.

60 [α]_D²⁰ = 222° (CHCl₃, c = 0,505)

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt aus folgendem Wege:

a) Unter Schutzgas werden 13,9 g Magnesiumspäne in 175 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und nacheinander mit 0,5 ml Dibromethan und 96 g 90 %-igem 1-Chlor-4-isopropenylbenzol gelöst in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch solange zum Rückfluß erhitzt.

bis die Bildung des Grignardreagenzes vollständig ist. Danach wird die Lösung auf 0 °C gekühlt, mit 1,6 g Kupfer(I)-chlorid und anschließend langsam mit einer Lösung aus 42,5 g 5 α ,10 α -Epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9(11)-estren-17 β -ol in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, danach auf 0 °C gekühlt und mit 250 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wird von der wässrigen getrennt und letztere mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Hexan / Essigester an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) chromatographiert. Es werden 29,6 g 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol als weißer Schaum isoliert.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ : = 0,33 ppm (s,3H, H-18); 2,13 (s,3H, CH₃-olefin.); 5,03 (s,1H,H-olefin.); 5,39 (s,1H,H-olefin.); 7,1-7,5 (m,4H,H-aromat.);

b) Unter Schutzgas werden 29 g der unter a) erhaltenen Verbindung in 600 ml absolutem Toluol gelöst und nacheinander mit 16 g Aluminiumtriisopropylat und 118 ml Cyclohexanon versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend zum Rückfluß erhitzt und dabei ungefähr ein Drittel des Toluols per Wasserabscheider abgetrennt. Nach vollständiger Umsetzung (Dunnschichtkontrolle) wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die entstandene Suspension wird über Celite abfiltriert und der Filtrückstand gut mit Essigester nachgewaschen. Die organische Phase des Filtrats wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigester mehrmals nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Essigester und Hexan chromatographiert. Es werden 23,4 g 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-5 α -hydroxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-17-on als weißer Schaum isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : = 0,5 ppm (s,3H,H-18); 2,13 (s,3H,CH₃-olefin.); 4,3 (d J=6,5 Hz,1H,H-11); 5,04 (s,1H,H-olefin.); 5,39 (s,1H,H-olefin.); 7,17 (d J=8 Hz,2H,H-aromat.); 7,37 (d J=8 Hz,2H,H-aromat.); IR (KBr): 1740 cm⁻¹ Fünfringketon

c) 5 g des unter b) erhaltenen Steroids werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und nacheinander mit 17,15 g kaliumtertiärbutylat und 5,8 ml 3-Butin-1-ol unter Schutzgas bei 0°C versetzt. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, gießt es auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Den Rückstand chromatographiert man an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan. Es werden 4,2 g 17-(4-Hydroxybut-1-ynyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol als weißer Schaum isoliert.

IR (KBr): 2220 cm⁻¹ Dreifachbindung

d) Analog der in Beispiel 1 unter b) beschriebenen Vorschrift werden 4 g der unter c) dargestellten Verbindung reduziert. Es werden 3,95 g 17-(4-Hydroxybut-1(Z)-enyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol als schaumiges Rohprodukt isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : = 0,53 ppm (s,3H,H-18); 2,13 (s,3H,CH₃-olefin.); 4,26 (d J=6,5 Hz,H-11); 5,04 (s,1H,H-olefin.); 5,38 (s,1H,H-olefin.); 5,5 (m,1H,H-olefin. C-21); 5,69 (d J=11 Hz,H-olefin. C-20); 7,1-7,45 (m,4H,H-aromat.);

Beispiel 3.

17-Methoxymethyl-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on

Analog der unter Beispiel 1 beschriebenen sauren Spaltung werden 3 g 17-Methoxymethyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol in 1,48 g der gewünschten Verbindung überführt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : = 0,56 ppm (s,3H,H-18); 2,13 (s,3H,CH₃-olefin.); 3,22 (d J=9,5 Hz, 1H,H-20); 3,43 (s,3H,CH₃-O); 3,57 (d J=9,5 Hz,1H,H-20); 4,38 (d J=6,5 Hz,1H,H-11); 5,06 (s,1H,H-olefin.); 5,38 (s,1H,H-olefin.); 5,77 (s,1H,H-4); 7,14 (d J=8 Hz, 2H,H-aromat.); 7,39 (d J=8 Hz,2H,H-aromat.);

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege :

a) Unter Schutzgas werden 15 g des unter Beispiel 2 Vorschrift b) dargestellten Zwischenprodukts in 300 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und bei 0°C nacheinander mit 31,2 g Trimethylsulfoniumjodid und 18 g Kaliumtertiärbutylat versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch langsam unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, dann auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat, engt sie am Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III). Es werden 13,4 g 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-9-estren-[17 β -1'-]spiro-3]-oxiran -5 α -ol als weißer Schaum isoliert.

¹H-NMR (Pyridin-d₅) δ : 0,64 ppm (s,3H,H-18); 2,07 (s,3H,CH₃-olefin.); 2,57 (d J=5 Hz,1H,H-20); 2,95 (d J=5 Hz,1H,H-20); 4,36 (d J=6 Hz,1H,H-11); 5,01 (s,1H,H-olefin.); 5,07 (s,1H,H-olefin.); 7,32 (d J=8,5 Hz,2H,H-aromat.); 7,53 (d J=8,5 Hz,2H, H-aromat.);

b) Unter Schutzgas werden 5 g der unter a) dargestellten Substanz in 100 ml einer 3 molaren methanolischen Natriummethylatlösung gelöst und anschließend 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach

Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Natriumsulfat und zieht die Solvenzien am Vakuum ab. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan chromatographiert. Es werden 4,5 g 17-Methoxymethyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol als weißer Schaum isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,5 ppm (s, 3H, H-18); 2,13 (s, 3H, CH₃-olefin.); 3,48 (s, 3H, CH₃-O); 4,25 (d J = 6 Hz, 1H, H-11); 5,04 (s, 1H, H-olefin.); 5,38 (s, 1H, H-olefin.); 7,17 (d J = 8,5 Hz, 2H, H-aromat.); 7,36 (d J = 8,5 Hz, 2H, H-aromat.);

Beispiel 4

17-Cyanomethyl-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on

Analog der in Beispiel 1 beschriebenen sauren Spaltung werden aus 3 g 17-Cyanomethyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol 1,5 g der gewünschten Verbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,6 ppm (s, 3H, H-18); 2,14 (s, 3H, CH₃-olefin.); 4,44 (d J = 6 Hz, 1H, H-11); 5,07 (s, 1H, H-olefin.); 5,38 (s, 1H, H-olefin.); 5,79 (s, 1H, H-4); 7,13 (d J = 8 Hz, 2H, H-aromat.); 7,41 (d J = 8 Hz, 2H, H-aromat.);

IR (KBr): 2260 cm⁻¹ Nitril

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

a) Unter Schutzgas werden 5 g der unter Beispiel 3 Vorschrift a) dargestellten Verbindung in 100 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 15 g Kaliumcyanid in 33 ml Wasser versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht auf 50°C erwärmt, dann auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Essigester und Hexan chromatographiert. Es werden 4 g 17-Cyanomethyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol als weißer Schaum erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,52 ppm (s, 3H, H-18); 2,13 (s, 3H, CH₃-olefin.); 4,32 (d J = 6,5 Hz, 1H, H-11); 5,04 (s, 1H, H-olefin.); 5,39 (s, 1H, H-olefin.); 7,15 (d J = 8 Hz, 2H, H-aromat.); 7,39 (d J = 8 Hz, 2H, H-aromat.);

IR (KBr): 2250 cm⁻¹ Nitril

Beispiel 5

17-(Prop-1-ynyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-estradien-3-on

Analog der in Beispiel 1 beschriebenen sauren Spaltung werden aus 2,5 g 17-(Prop-1-ynyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol 1,36 g der gewünschten Verbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,52 ppm (s, 3H, H-18); 1,77 (s, 3H, H-22); 2,13 (s, 3H, CH₃-olefin.); 4,43 (d J = 6,5 Hz, 1H, H-11); 5,05 (s, 1H, H-olefin.); 5,37 (s, 1H, H-olefin.); 5,78 (s, 1H, H-4); 7,13 (d J = 8 Hz, 2H, H-aromat.); 7,4 (d J = 8 Hz, 2H, H-aromat.);

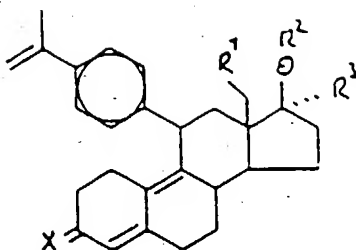
Die Darstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

a) 150 ml absolutes Tetrahydrofuran werden durch 30minütiges Einleiten bei 0°C mit Methylacetylen gesättigt. Anschließend tropft man bei einer Temperatur zwischen 0 - 5°C 19 ml einer 15 %-igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu, rührt nach Zugabe 15 Minuten nach und gibt dann langsam eine Lösung von 3 g des unter Beispiel 2 b) erhaltenen Ketons in 25 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden nachgerührt, auf Wasser gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Den Rückstand chromatographiert man mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) und erhält 2,73 g 17-(Prop-1-ynyl)-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-9-estren-5 α , 17 β -diol als weißen Schaum.

IR (KBr): 2240 cm⁻¹ Dreifachbindung

Patentansprüche

1. 11 β -(4-Isopropenylphenyl)-estra-4,9-diene der allgemeinen Formel I



(I)

worin

X für ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyiminogruppierung N ~ OH,

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R² für ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen,

R³ für ein Wasserstoffatom, die Cyanmethylgruppe, -(CH₂)_n-CH₂Z, -CH=CH-(CH₂)_mZ oder -C≡C-Y mit n = 0 bis 5 und m = 1 bis 4, wobei Z ein Wasserstoffatom oder die OR⁴-Gruppe mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest bedeutet, stehen.

2. 11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(prop-1-ynyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(prop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-methoxymethyl-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-cyanomethyl-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(4-hydroxybut-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(prop-1-ynyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(prop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

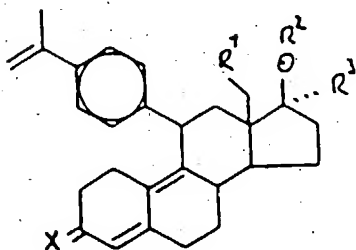
11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(3-hydroxy-prop-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(4-hydroxy-but-1(Z)-enyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-17-(3-hydroxypropyl)-4,9-estradien-3-on

11β-(4-Isopropenylphenyl)-17β-hydroxy-18-methyl-17-(3-hydroxypropyl)-4,9-estradien-3-on

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

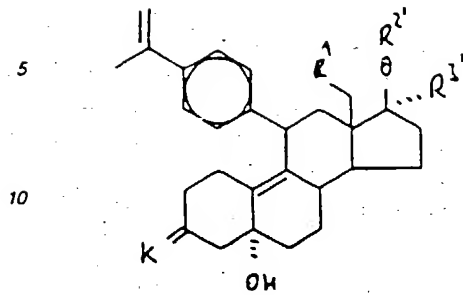
worin

X für ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyiminogruppierung N ~ OH,

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R² für ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen,

R³ für ein Wasserstoffatom, die Cyanmethylgruppe, -(CH₂)_n-CH₂Z, -CH=CH-(CH₂)_mZ oder -C≡C-Y mit n = 0 bis 5 und m = 1 bis 4, wobei Z ein Wasserstoffatom oder die OR⁴-Gruppe mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest bedeutet, stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(II)

worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, K eine sauer hydrolysierbare Ketoschutzgruppe bedeutet, R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung haben wie R^2 und R^3 , wobei vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt sind, der Einwirkung eines sauren Agens, das zur Freisetzung der geschützten Funktion(en) und zur selektiven Abspaltung der 5α -Hydroxygruppe unter gleichzeitiger Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung befähigt ist, unterwirft und gegebenenfalls freie Hydroxygruppen in 17-Stellung und/oder in R^3 verestert oder freie Hydroxygruppen in R^3 verethert.

4. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 und 2.

5. Verwendung von Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 und 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 87 73 0078

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	WO-A-8 303 039 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche; Seite 18; Seite 45, Beispiel 39 *	1-5	C 07 J 1/00 C 07 J 41/00 A 61 K 31/565
A	FR-A-2 377 418 (ROUSSEL UCLAF) * Ansprüche *	1-5	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			C 07 J 1/00 C 07 J 41/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 29-10-1987	
		Erfinder HENRY J.C.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X	von besonderer Bedeutung allein betrachtet		
Y	von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie		
A	technologischer Hintergrund		
O	nichtschriftliche Offenbarung		
P	Zwischenliteratur		
T	der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
E	älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
D	in der Anmeldung angeführtes Dokument		
L	aus andern Gründen angeführtes Dokument		
& Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			